

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 651 436

②1 N° d'enregistrement national :

89 11605

⑤1 Int Cl³ : A 61 K 31/715, 31/735

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 05.09.89.

③0 Priorité :

⑦1 Demandeur(s) : Société dite: SANOFI — FR.

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 08.03.91 Bulletin 91/10.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

⑦2 Inventeur(s) : Avramoglou Thierry et Jozefowicz
Jacqueline.

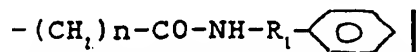
⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : Cabinet Lavoix.

⑤4 Compositions pharmaceutiques contenant un dérivé substitué soluble de dextrane.

⑤7 Les compositions pharmaceutiques de l'invention
contiennent à titre de principe actif un dérivé substitué solu-
ble de dextrane à activité inhibitrice des cellules musculai-
res lisses, en association avec un véhicule pharmaceuti-
quement acceptable. Ces dérivés comprennent au moins
20 % de motifs étherifiés par au moins un radical de struc-
ture $-(CH_2)_m-R-COO^-$ R étant une simple liaison ou un
groupe $-CO-NH-(CH_2)_m-$ ($n = 1-10$; $m = 1-7$) et au moins 5
% de motifs étherifiés par au moins un radical de
structure



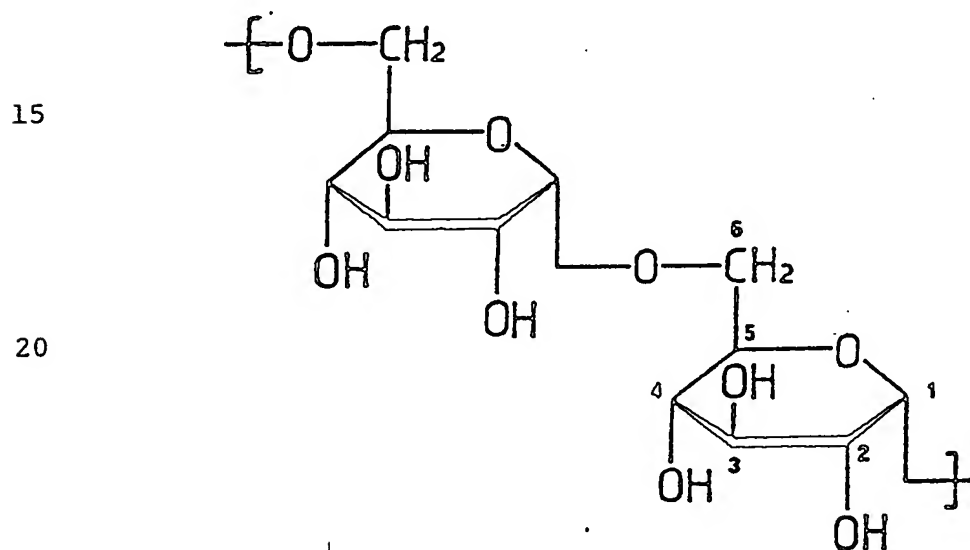
dans laquelle R_1 est une simple liaison ou un groupe $-(CH_2)_p-$
et p est un nombre entier de 1 à 10.

FR 2 651 436 - A1



L'invention concerne des compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif un dérivé substitué soluble de dextrane à activité inhibitrice de la prolifération des cellules musculaires lisses, utiles pour la prévention et le traitement des maladies impliquant la prolifération des cellules musculaires lisses.

Le dextrane est un polyglucoside de poids moléculaire d'environ 5000 à plusieurs millions de daltons, formé d'unités glucosyle A, liées par des enchaînements essentiellement 1→6, pouvant être représenté par la formule simplifiée ci-dessous :



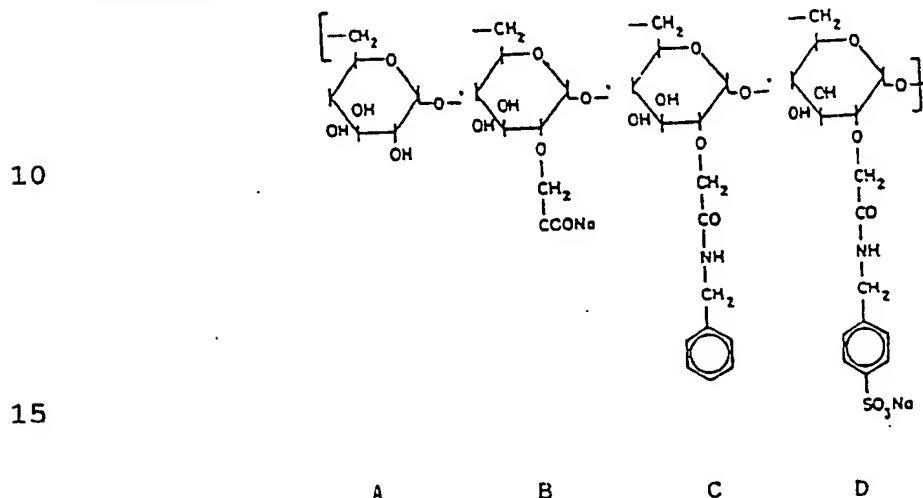
25

Pour les applications en thérapeutique, on utilise des dextrans de poids moléculaire généralement inférieur à environ 100 000 daltons.

Ce produit est utilisé, notamment, comme substitut du plasma sanguin ou du moins comme plasma expandeur, ou rétablisseur de volume. Ces utilisations peuvent entraîner

cependant, dans certains cas, des chocs immunitaires.

Des dérivés substitués solubles de dextrane sont décrits dans la demande EP 0146455. Ils sont constitués de motifs osidiques A, B, C, D diversement substitués par des groupements fonctionnels tels que dans la formule ci-dessous,



ce qui leur confère, en fonction des proportions respectives de ces différents motifs, des propriétés anticoagulantes et/ou anticomplémentaires permettant leur application en tant que substitut du plasma sanguin.

On a par ailleurs montré que certains polymères à caractère anionique tels que l'héparine possèdent des propriétés régulatrices dans de nombreux systèmes physiologiques.

En particulier l'héparine possède des propriétés fortement inhibitrices de la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires in vitro et in vivo (R.L. Hoover et al, 1980, Circ. Res., 47, 578-583 ; A. W. Clowes et al, 1985, Lab. Invest., 6, 611-616), ainsi que, par exemple, des propriétés inhibitrices de la prolifération des cellules mésangiales glomérulaires (J.J. Castellot et al, 1985, Am. J. Path., 120, 427-435).

La prolifération des cellules musculaires lisses est une conséquence fréquente des lésions endothéliales et est impliquée dans des mécanismes pathologiques tels que l'athérosclérose, ainsi que dans les resténoses après des interventions de chirurgie vasculaire telles que les angioplasties, les pontages et greffes veineux et artériels, ou les transplantations d'organes, en particulier les transplantations cardiaques.

La prolifération des cellules mésangiales glomérulaires, cellules apparentées aux cellules musculaires lisses vasculaires, est impliquée dans des pathologies rénales telles que les glomérulonéphrites.

Néanmoins, l'activité fortement anticoagulante de l'héparine limite son utilisation dans ces applications. Cependant, les dérivés de l'héparine pratiquement dépourvus d'activité anticoagulante peuvent également posséder ces activités inhibitrices lorsqu'ils conservent un caractère fortement anionique et en particulier des groupements N-sulfate et O-sulfate (J.J. Castellot et al, 1984, J. Cell. Physiol, 120, 315-320).

Il est donc de grand intérêt de posséder des produits possédant des activités inhibitrices du même ordre que celles de l'héparine tout en étant dépourvus d'activité anticoagulante.

On a maintenant trouvé, de façon surprenante, que des dérivés substitués solubles de dextrane ne contenant que les motifs A, B et C ci-dessus, utilisés dans EP 146 455 comme intermédiaires de synthèse dans l'étape de sulfonation pour la formation du motif D, possèdent une forte activité inhibitrice de la prolifération des cellules musculaires lisses bien qu'ils ne contiennent pas de motifs osidiques substitués par des groupements sulfate ou sulfonate et qu'ils aient donc un caractère anionique moins prononcé que l'héparine ou ses dérivés à activité fortement

inhibitrice.

L'invention a donc pour but de fournir des compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, un dérivé substitué soluble de dextrane ayant un poids moléculaire supérieur à environ 5000 daltons et possédant une activité inhibitrice de la prolifération des cellules musculaires lisses du même ordre que celle de l'héparine, tout en étant dépourvu d'activité anticoagulante.

Ces compositions pharmaceutiques sont notamment caractérisées en ce qu'elles contiennent, à titre de substance active, une quantité efficace d'un dérivé substitué soluble de dextrane ayant un poids moléculaire entre environ 5000 et environ 100 000 daltons et comprenant, de manière statistique:


- au moins 20 % de motifs B constitués de motifs glucosidiques 1 → 6 étherifiés par au moins un radical de structure $-(CH_2)_n-R-COO^-$ dans laquelle :

R représente une simple liaison ou un groupe

$-CO-NH-(CH_2)_m-$

n étant un nombre entier de 1 à 10, et

m étant un nombre entier de 1 à 7.

- au moins 5 % de motifs C constitués de motifs glucosidiques 1 → 6 étherifiés par au moins un radical de structure $-(CH_2)_n-CO-NH-R_1-$  dans laquelle :


R_1 représente une simple liaison ou un groupe $-(CH_2)_p-$, n ayant la signification donnée ci-dessus et p étant un nombre entier de 1 à 10

- le pourcentage de motifs C étant au moins égal à environ 50 % lorsque le pourcentage de motifs B est inférieur à environ 30 %, et étant au plus égal à environ 15 % lorsque le pourcentage de B est supérieur à 70 %, le pourcentage de motifs A non substitués pouvant être égal à 0, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

La fonctionnalisation du support dextrane à l'aide de chaînes de substitution définies ci-dessus confère de manière avantageuse à ce dernier une activité inhibitrice de la prolifération des cellules musculaires lisses, alors
 5 que son activité anticoagulante est pratiquement nulle. On observera que cet effet avantageux est obtenu par la présence simultanée d'une part de groupes carboxyle sur les motifs B, et d'autre part les groupes anilide ou benzylamide sur les motifs C, les proportions relatives de ces 2 types
 10 de motifs étant reliées entre elles : en effet, lorsque la proportion de motifs B décroît, notamment lorsqu'elle devient inférieure à environ 30 %, on obtient néanmoins l'effet avantageux en augmentant la proportion de motifs C, celle-ci étant au moins égale à environ 50 %.

15 Inversement, lorsque le pourcentage de motifs B est supérieur à environ 70 %, on obtient l'effet anti-prolifératif avec une proportion de motifs C au plus égale à environ 10 %.

Des compositions pharmaceutiques préférées de
 20 l'invention sont celles dans lesquelles le dérivé substitué soluble de dextrane comprend des motifs B dans lesquels la chaîne étherifiante a la structure
 $-(CH_2)_n-COO^-$ où $n = 1, 2, 3, \text{ ou } 4$.

D'autres compositions pharmaceutiques avantageuses
 25 sont caractérisées en ce que le dérivé substitué soluble de dextrane renferme des motifs C où la chaîne étherifiante a la structure $-CH_2-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{C}}-NH-CH_2-$ 

Le dérivé substitué soluble de dextrane constituant
 30 le principe actif des compositions de l'invention possède avantageusement un poids moléculaire supérieur à 5000 daltons, en particulier entre environ 40 000 et 100 000 daltons.

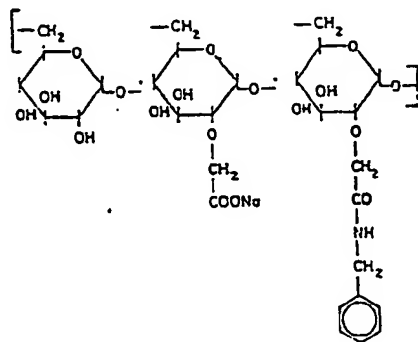
De manière avantageuse; les compositions pharmaceutiques de l'invention sont caractérisées en ce que le dérivé substitué soluble de dextrane comprend de 50 à 70% environ de motifs B et de 20 à 40 % environ de motifs C, et possède un poids moléculaire d'environ 40 000 daltons.

D'autres compositions pharmaceutiques avantageuses sont celles dans lesquelles le dérivé substitué soluble de dextrane comprend de 20 à 30 % environ de motifs B et 40 à 60 % environ de motifs C, et possède un poids moléculaire d'environ 40 000 daltons.

Dans d'autres compositions préférées, le dérivé substitué soluble de dextrane comprend de 80 à 100 % environ de motifs B et de 5 à 15 % environ de motifs C, et possède un poids moléculaire d'environ 40 000 daltons.

Dans les principes actifs préférés des compositions de la présente invention, les motifs B et C sont étherifiés en position 2.

Une catégorie particulièrement préférée de dérivés de dextrane constituant le principe actif des compositions pharmaceutiques de l'invention renferme les motifs A, B et C suivants :



A

B

C

selon les proportions données ci-dessus.

Pour préparer les dérivés substitués solubles de dextrane, on met en oeuvre une chaîne de dextrane formée de motifs A non substitués et on élabore successivement les motifs B et C, les motifs C étant préparés à partir des motifs B eux-mêmes préparés à partir des motifs A.

L'élaboration de ces différents motifs sur la chaîne de dextrane est décrite dans le brevet EP 0146455 et comprend les étapes suivantes :

- 1 - la réaction d'un dextrane avec un dérivé de formule
10 $X(CH_2)_n-R-COOH$ dans laquelle X représente un groupe réactif, tel qu'un halogénure, capable d'établir une liaison d'éthérification avec un groupe $-OH$ d'un motif glycosyle, ce qui conduit à la formation de motifs B.
- 2 - la réaction du dextrane renfermant les motifs A et B
15 avec un dérivé de formule $NH_2-R_1-\langle O \rangle$ dans laquelle R_1 est tel que défini ci-dessus, afin d'obtenir la fixation par un pont amide du groupe phénylamino ou benzylamino au carboxyle du radical provenant des chaînes de substitution des motifs B, ce qui permet la formation des motifs C.
- 20 3 - le fractionnement éventuel des dérivés de dextrane afin d'éliminer les dérivés présentant un poids moléculaire inférieur à 5000.

La séparation des dextrans peut être effectuée en premier, suivie des étapes évoquées ci-dessus.

- 25 Les étapes 1 et 2 de formation des motifs B et C sont éventuellement répétées jusqu'à l'obtention du taux désiré de motifs sur la chaîne.

- En répétant un certain nombre de fois une étape et en ajustant les conditions opératoires (durée, température),
30 il est possible d'obtenir une substitution non seulement au niveau du carbone 2 des motifs A mais aussi au niveau du carbone 3, ce qui permet d'obtenir un taux de substitution supérieur à 100 %.

Dans l'étape 1, la réaction de glycosylation est effectuée en milieu basique dans des conditions permettant d'éviter la dégradation de la chaîne de dextrane sensible à l'hydrolyse.

5 A cet égard, le mélange réactionnel basique renfermant le dextrane est porté à une température de l'ordre de 0°C, ou inférieure, notamment de -4°C à +5°C.

 Après addition du dérivé réactif, le mélange est porté à une température supérieure à la température
10 ambiante, pouvant atteindre 70°C environ.

 De préférence, on procède selon un gradient de température, en faisant croître progressivement la température de l'ambiante à 55°C environ. Le réglage de la température permet de faire varier le rendement de
15 substitution pratiquement à volonté. Il est ainsi possible d'obtenir aussi bien des taux d'unités B portant la fonction carboxylique de 40 à 60 % que des taux atteignant 80 % en une étape et pratiquement 100% en deux étapes et même les dépassant.

20 Toute une gamme de produits répondant aux propriétés souhaitées est ainsi accessible.

 Cette modulation est de grand intérêt pour disposer de dérivés substitués solubles de dextrane dotés de propriétés inhibitrices de la prolifération des cellules
25 musculaires lisses.

 Lorsque la chaîne R dans les motifs B représente un groupe $-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m$, on obtient avantageusement les produits à partir des motifs B substitués par une chaîne
-O-(CH₂)_n-COO⁻ par réaction avec les acides aminés
30 correspondants.

 L'étape d'élaboration des motifs C comprend le couplage des dérivés de formule $\text{NH}_2 - \text{R}_1 - \text{C}_6\text{H}_4$ avec
la chaîne de substitution des motifs B. On utilise
avantageusement un agent de couplage en milieu acide, à

température ambiante.

Il s'agit d'agents de couplage tels que ceux mentionnés dans l'ouvrage Réactifs IBF "Practical guide for use in affinity chromatography", 1979, p.34-37, notamment de la N-éthoxycarbonyl-2-éthoxy-1,2-dihydroquinoléine (EEDQ), les carbodiimides, notamment de dicyclohexylecarbodiimide (DDC), ou le N-isobutoxycarbonyl-2-isobutoxy-1,2-dihydroquinoléine (IIDQ).

Après avoir répété les étapes de carboxyméthylation et d'amidation un nombre de fois permettant d'obtenir le taux de substitution désiré, le dérivé substitué soluble de dextrane ainsi obtenu est lavé, ultrafiltré et conservé sous forme lyophilisée. Le produit est analysé par dosage acide-base des fonctions méthylcarboxylique et par analyse élémentaire (teneur en azote, permettant de calculer le nombre de motifs substitués par la benzylamine).

L'activité biologique des dérivés substitués solubles de dextrane définis ci-dessus a été testée dans un modèle in vitro de prolifération des cellules musculaires lisses. Les résultats montrent que l'activité de ces dérivés dépend du pourcentage de motifs B et de motifs C et semble résulter d'un effet coopératif entre les chaînes de substitution de B et de C.

L'activité inhibitrice de principes actifs représentatifs selon la présente invention (produits des exemples 1 à 6 ci-dessous) a été testée in vitro en utilisant des cellules musculaires lisses d'aorte de rats Sprague-Dawley dans le modèle suivant : des plaques de culture de 24 puits sont ensemencées au jour J0 avec une suspension cellulaire (environ 12 000 cellules par puits) dans un milieu MEM (Milieu essentiel minimum de Eagle, Gibco, Grande Bretagne) en présence de 10 % de sérum de veau nouveau-né. Après mise en carence des cellules adhérentes dans un milieu MEM à 0,5% de sérum de veau nouveau-né au

jour J1, les cellules sont mises en présence de différentes concentrations du produit à tester au jour J2, en milieu MEM en présence de 10% de sérum de veau nouveau-né. Au jour J7, les cellules sont trypsinisées et comptées. Le pourcentage d'inhibition, I%, est exprimé de la façon suivante:

I% =

$$(1 - \frac{\text{croissance nette en présence du produit à tester}}{\text{croissance nette témoin}}) \times 100$$

la croissance nette étant la différence entre le nombre de cellules à J2 et à J7.

Tous les produits testés ont montré un bon pourcentage d'inhibition (de l'ordre de 35 à 80%) à la concentration de 1000 µg/ml, alors que leur activité anticoagulante mesurée par l'allongement du temps de thrombine est nulle, ou pour certains d'entre reste négligeable (inférieure à 1 ui/mg), ce qui permet d'envisager l'administration de doses encore supérieures aux doses testées.

L'intérêt des principes actifs des compositions de la présente invention est encore accru en raison de leur bonne tolérance.

Les tests de toxicité ont été effectués sur des souris d'environ 20 g par injection intraveineuse de 0,5 ml par souris, d'une solution de 40 mg/ml du dextrane modifié conforme à la présente invention dans du soluté NaCl isotonique. Ces tests ont démontré la totale innocuité des produits conformes à la présente invention : aucune réaction ni pendant l'injection, ni pendant 14 jours suivant l'injection, n'a été constatée.

Compte-tenu de leurs propriétés, ces dérivés sont particulièrement appropriés pour l'utilisation en tant que principe actif des compositions pharmaceutiques selon l'invention.

Les compositions pharmaceutiques de l'invention constituent des médicaments pour la prévention et le

E. J.
90 mg

traitement de maladies impliquant la prolifération des cellules musculaires lisses. En particulier, les compositions pharmaceutiques de l'invention peuvent être utilisées pour la prévention et le traitement de
5 l'athérosclérose. Elles peuvent également être destinées à la prévention des resténoses, en particulier après pontage veineux ou artériel, greffe veineuse, angioplastie ou transplantations d'organes, notamment les transplantations cardiaques. Elles peuvent encore être utilisées dans le
10 traitement des glomérulonéphrites.

Les compositions pharmaceutiques de l'invention sont notamment caractérisées en ce qu'elles renferment une quantité efficace de substance active en association avec un excipient ou véhicule pharmaceutiquement acceptable.

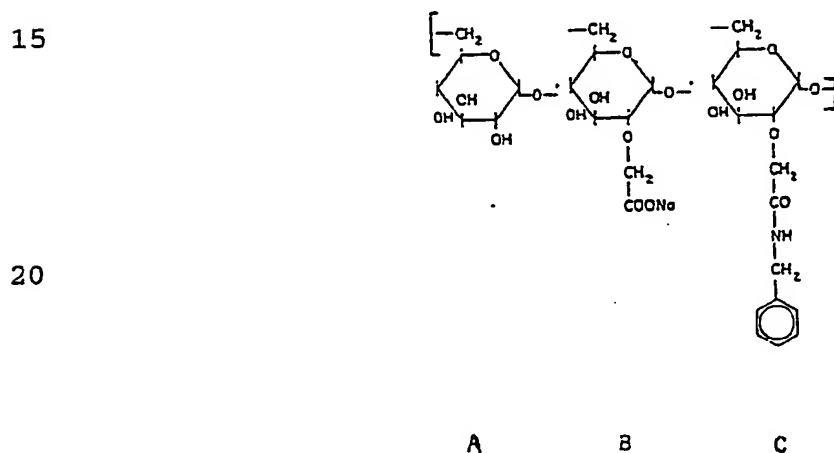
15 Dans une réalisation avantageuse de l'invention, les compositions pharmaceutiques sont caractérisées en ce que l'excipient ou le véhicule pharmaceutique est approprié pour l'administration par voie orale, et qu'elles se présentent sous forme de gélules gastrorésistantes, de
20 comprimés ou tablettes, de pilules, ou encore sous forme de solutions buvables, renfermant avantageusement de 50 mg à 5 g par unité de prise, de préférence de 100 à 1000 mg pour des gélules, tablettes ou pilules, et de 10 à 150 mg pour des solutés buvables.

25 Les compositions se présentent sous forme de solution injectable, stérile ou stérilisable, pour l'administration par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée, ces solutions renfermant avantageusement de 50 à 200 mg/ml du dérivé de dextrane substitué soluble
30 lorsqu'elles sont destinées à l'injection par voie sous-cutanée ou de 20 à 200 mg/ml de dextrane substitué soluble lorsqu'elles sont destinées à l'injection par voie intraveineuse ou par perfusion.

Ces intervalles de doses n'ont qu'une valeur indicative, les doses administrées devant, dans chaque cas, être évaluées par le clinicien, compte tenu de l'état du malade et de sa réactivité personnelle à l'égard des médicaments.

L'invention sera mieux comprise à l'aide des exemples d'application qui suivent, et qui ne possèdent aucun caractère limitatif.

EXEMPLE 1 : PREPARATION DE DERIVES SUBSTITUES SOLUBLES DE DEXTRANE COMPORTANT LES MOTIFS A, B ET C SUIVANTS :



25

Le produit final CMD,"B est obtenu à la suite de 4 étapes de synthèse dont les 3 premières sont des carboxyméthylations successives, et la dernière une benzylamination.

1/ CARBOXYMETHYLATION

* 1ère Carboxyméthylation :

40 g de dextrane T40 (Pharmacia, Suède) sont dissous dans 330 ml d'une solution aqueuse de soude 6M à 5°C. Cette température est maintenue pendant 20 minutes. 58,3 g de cristaux d'acide monochloroacétique sont ajoutés petit à petit et la température est portée à 50°C. Après 1 heure de réaction, les réactifs consommés sont ajoutés soit :

- . 8 g de pastille de soude
- . 10 g de cristaux d'acide monochloroacétique.

Le réacteur est maintenu à 50°C durant une nouvelle heure.

Après neutralisation par l'acide acétique, le produit est précipité dans le méthanol, filtré, rincé à l'éthanol et enfin séché sous vide. Le produit obtenu (environ 53 g), nommé CMD₁, porte 68% d'unités portant la fonction carboxyméthylrique.

* 2ème Carboxyméthylation :

45 g de CMD₁ sont dissous dans 370 ml d'une solution de soude 6M à 5°C. Cette température est maintenue pendant 20 minutes.

65,7 g de cristaux d'acide monochloroacétique sont ajoutés. La température est portée à 50°C pendant 1 heure. Le produit ainsi obtenu est isolé de la même manière que précédemment. Ce produit, nommé CMD'₁, porte 77,5% d'unités portant la fonction carboxyméthylrique.

* 3ème Carboxyméthylation :

20 g de CMD'₁ sont dissous dans 164 ml d'une solution de soude 6M à 5°C. Cette température est maintenue pendant 20 minutes.

21 g de cristaux d'acide monochloroacétique sont ajoutés, la température est portée à 50°C pendant 1 heure. Le produit ainsi obtenu, nommé CMD''₁, porte 114 % de fonctions carboxyméthylriques.

2/ BENZYLAMINATION

24,8 g de CMD", sont dissous dans 163 ml d'eau distillée, puis le pH est porté à 3,5 par ajout d'acide chlorhydrique 1M : solution 1.

27,7 g d'EEDQ sont ensuite dissous dans 225 ml d'éthanol : solution 2. La solution 2 est ajoutée lentement à la solution 1 tout en maintenant le pH à 3,5.

On maintient le mélange réactionnel à température ambiante pendant 1/2 heure, puis on ajoute 12,2 ml de benzylamine. Le pH est porté à 9,2 à l'aide d'une solution aqueuse de NaOH 6M.

On laisse réagir une nuit à température ambiante.

Le mélange réactionnel est ensuite neutralisé et concentré avant de précipiter le produit dans le méthanol. Après ultrafiltration et lyophilisation, le produit est analysé (dosage acido-basique, analyse élémentaire).

Composition du CMD", B :

A = 7% ; B = 82% ; C = 11%.



EXEMPLES 2 - 6 : PREPARATION DE DERIVES DE DEXTRANE
20 COMPORTANT LES MOTIFS A,B, C DECRITS PLUS HAUT DANS DES
PROPORTIONS VARIEES

En faisant varier le nombre de fois où l'on répète les différentes étapes de carboxyméthylation et de benzylamination décrites dans l'exemple 1 et les durées de réaction, on obtient une gamme de dérivés possédant des proportions variées de motifs A, B et C.

Les composés suivants ont ainsi été préparés :

	Exemple N°	nombre de carboxymé- thylations	nombre de benzylami- nations	A %	B %	C %
5						
	2	2	4	6	59	35
10	3	3	5	19	29	51
	4	4	3	19	64	34
	5	4	3	0	68	32
15	6	4	1	12	102	10

REVENDICATIONS

- 1.- Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient, à titre de substance active, une quantité efficace d'un dérivé substitué soluble de dextrane ayant un poids moléculaire entre environ 5 000 et environ 100 000 daltons et comprenant, de manière statistique :
- au moins 20 % de motifs B constitués de motifs glucosidiques 1 \rightarrow 6 éthérifiés par au moins un radical de structure $-(CH_2)_n-R-COO^-$ dans laquelle :
- R représente une simple liaison ou un groupe $-CO-NH-(CH_2)_m$ n étant un nombre entier de 1 à 10, et m étant un nombre entier de 1 à 7.
- au moins 5 % de motifs C constitués de motifs glucosidiques 1 \rightarrow 6 éthérifiés par au moins un radical de structure $-(CH_2)_n-CO-NH-R_1-$  dans laquelle :
- R₁ représente une simple liaison ou un groupe $-(CH_2)_p-$, n ayant la signification donnée ci-dessus et p étant un nombre entier de 1 à 10
- le pourcentage de motifs C étant au moins égal à environ 50 % lorsque le pourcentage de motifs B est inférieur à environ 30 %, et étant au plus égal à environ 15 % lorsque le pourcentage de B est supérieur à 70 %, le pourcentage de motifs A non substitués pouvant être égal à 0, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.
- 2.- Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le dérivé substitué soluble de dextrane comprend des motifs B dans lesquels la chaîne éthérifiante a la structure $-(CH_2)_n-COO^-$, où n = 1, 2, 3 ou 4.
- 3.- Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le dérivé substitué soluble de dextrane renferme des motifs C dans lesquels la chaîne éthérifiante a la structure $-CH_2-\overset{\underset{O}{\parallel}}{C}-NH-CH_2-$ 

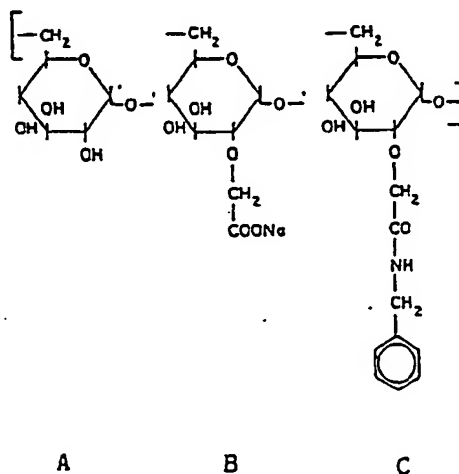
4.- Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le dérivé substitué soluble de dextrane possède un poids moléculaire supérieur à 5000 daltons, en particulier entre environ 40 000 et 100 000 daltons.

5.- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le dérivé substitué soluble de dextrane comprend de 50 à 70 % environ de motifs B et de 20 à 40 % environ de motifs C, et possède un poids moléculaire d'environ 40 000 daltons.

6.- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le dérivé substitué soluble de dextrane comprend de 20 à 30 % environ de motifs B et de 40 à 60 % environ de motifs C, et possède un poids moléculaire d'environ 40 000 daltons.

7.- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le dérivé substitué soluble de dextrane comprend de 80 à 100 % environ de motifs B et de 5 à 15 % environ de motifs C, et possède un poids moléculaire d'environ 40 000 daltons.

8.- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que le dérivé substitué soluble de dextrane renferme les motifs A, B et C suivants :



selon les proportions définies dans les revendications 1 à 7.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLERAPPORT DE RECHERCHE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheFR 8911605
FA 431394

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
D,X	EP-A-0 146 455 (CHOAY) * Tableau 1; page 34, lignes 27-29 * ---	1-8
A	EP-A-0 276 370 (KNOLL) * Page 2, lignes 2,3,37-48; tableau 1 * -----	
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		C 08 B A 61 K
Date d'achèvement de la recherche 11-05-1990		Examinateur SOMERVILLE F.M.
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		